



⑯ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

⑯ Offenl gungsschrift
⑯ DE 198 14 358 A 1

⑯ Int. Cl.⁵
A 61 K 31/19

DE 198 14 358 A 1

⑯ Aktenzeichen: 198 14 358.3
⑯ Anmeldetag: 31. 3. 98
⑯ Offenlegungstag: 7. 10. 99

⑯ Anmelder:
Fumapharm AG, Muri, CH

⑯ Vertreter:
Schwabe, Sandmair, Marx, 81677 München

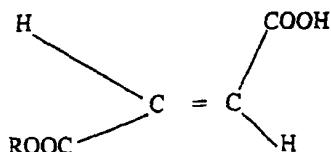
⑯ Erfinder:
Joshi, Rajendra Kumar, Dr., Zürich, CH; Strebl,
Hans-Peter, Dr., Muri, CH

⑯ Entgegenhaltungen:
DE 26 21 214 A1
DE 25 30 372 A1
US 54 24 332 A
EP 05 18 388 A2

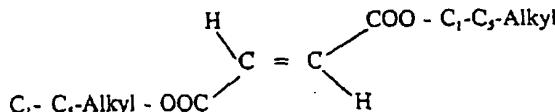
Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

⑯ Verwendung von Alkylhydrogenfumaraten zur Behandlung von Psoriasis, psoriatischer Arthritis, Neurodermitis und Enteritis regionalis Crohn
⑯ Die Erfindung betrifft die Verwendung einer oder mehrerer Alkylhydrogenfumarate der allgemeinen Formel



in der R ein C₁₋₅-Alkyl ist, gegebenenfalls im Gemisch mit Dialkylfumarat der Formel



DE 198 14 358 A 1

und ggf. üblicher pharmazeutischer Hilfs- und Trägerstoffe zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung in Form von Mikrotabletten oder Mikropellets zur Behandlung der Psoriasis, der psoriatischen Arthritis, Neurodermitis und Enteritis regionalis Crohn.

DE 198 14 358 A 1

Beschreibung

Die Erfindung betrifft die Verwendung der freien Säureform bestimmter Fumarsäuremonoalkylester (Alkylhydrogenfumarate) allein oder in Verbindung mit einem Dialkylfumarat zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung in Form von Mikrotabletten zur Behandlung der Psoriasis, psoriatischen Arthritis, Neurodermitis und Enteritis regionalis Crohn.

Pharmazeutische Zubereitungen, die nach Verabreichung bei ihrem biologischen Abbau in den Zitronensäurezyklus einmünden oder diesem angehören, gewinnen meist in hoher Dosierung immer mehr an therapeutischem Wert, da man mit Hilfe kryptogenetisch bedingte Krankheiten zu lindern oder zu heilen vermag.

mit ihrer Hilfe kryptogenetisch bedingte Krankheiten zu lindern oder zu heilen. So hemmt Fumarsäure das Wachstum des Ehrlich-Ascites-Tumors bei Mäusen, vermindert die toxischen Effekte von Mitomycin C und Aflatoxin (K. Kuroda, M. Akao, Biochem. Pharmacol. 29, 2839-2844 (1980)/Gann. 72, 777-782 (1981)/Cancer Res. 36, 1900-1903 (1976)) und besitzt eine antipsoriatische sowie antimikrobielle Wirkung (C. N. Islam, US-A-4 346 118/C. A. 97, 161317b (1982)).

Hohe Verabreichungsdosen von bisher hierfür bekannten Fumarsäurederivaten wie Dihydroxyfumarsäure, Fumaramid und Fumaronitril besitzen bei parenteraler, dermaler, insbesondere aber peroraler Verabreichung eine derart unzumutbare Nebenwirkungsrate und hohe Toxizität (P. Holland, R. G. White, Brit. J. Dermatol. 85, 259-263 (1971)/M. Hagedorn, K. W. Kalkhoff, G. Kiefer, D. Baron, J. Hug, J. Petres, Arch. Derm. Res. 254, 67-73 (1975)), daß bisher meist von einer solchen Therapie abgesehen werden mußte.

nen solchen Therapie abgesetzt werden müssen.

Aus der DE-A-25 30 372 sind pharmazeutische Zubereitungen zur Behandlung der Psoriasis bekannt, die eine Mischung aus Salicylsäure und Eumarsäure enthalten. Ein Anteil an Eumarsäure ist obligatorisch.

Die DE-A-26 21 214 beschreibt Arzneimittel zur Behandlung der Psoriasis, die Fumarsäuremonoethylester und dessen Salze enthalten. Weiterhin beschreibt die Europäische-Patentanmeldung 0 312 697 die Verwendung von Fumarsäure-

25 sen Mineralsalze als Wirkstoff enthalten. Weiterhin beschreibt die Europäische-Antimykotikum-Listung
der verschiedenen Fumarsäuremonoalkylestersalze zur Therapie von Psoriasis, der psoriatischen Arthritis, der Neuro-
dermitis sowie des der Enteritis regionalis Crohn.
Die Publikation "Hautarzt (1987) 279-285" ist die Verwendung von Fumarsäuremonoethylestersalzen (Ca, Zn,

Aus der Publikation "Hautarzt (1987) 279-285" ist die Verwendung von Fumarsäuremethylester (Fumagilin A) und Fumarsäuredimethylester für die Psoriasisbehandlung bekannt.

Da in einer psoriatischen Epidermis die Aktivität der Phospholipase A₂ verändert ist, liegt eine mögliche Erklärung des Wirkungsmechanismus der erfundungsgemäßen Zubereitungen darin, daß dieses Enzym durch Fumarsäure stimuliert wird.

Es wurde nunmehr überraschend gefunden, daß eine Behandlung der Psoriasis auch mit Alkyhydrogenfumarat selbst ohne Salzbildung durch eine pharmazeutische Zubereitung erzielt werden kann, die die freie Säureform eines oder mehrerer C₁₋₅-Alkyhydrogenfumarate und ggf. übliche pharmazeutisch verträgliche Hilfs- und Trägerstoffe enthält und in Form von Mikrotabletten oder Mikropellets vorliegt. Gegebenenfalls können diese Zubereitungen außerdem ein oder mehrere Dialkyfumarate enthalten.

Die erfindungsgemäßen Zubereitungen in Form von Mikrotabletten oder Mikropellets gestatten die Verabreichung der freien Säure anstelle ihrer Salze ohne Auftreten der bekannten Nebenwirkungen, insbesondere ohne Ausbildung von Ulcera. Dies beruht vermutlich darauf, daß die Mikrotabletten oder Mikropellets eine gleichmäßige Verteilung im Magen verhindern und so die ansteigende Konzentration des Monoalkylhydrogenfumarats als freie Säure vermieden werden.

Zur peroralen Verabreichung sind besonders Zubereitungen geeignet, die die freie Säure des Alkylhydrogenfumarats enthalten, wobei das Gesamtgewicht der Wirkstoffe 100 bis 300 mg beträgt.

Für den systemischen Einstieg in die Behandlung bzw. den Aussieg ist eine niedrige Dosierung vorteilhaft, die beispielsweise 100 bis 120 mg Wirkstoff enthält, beispielsweise 30,0 mg bis 35,0 mg Dimethylfumarat und 70 bis 90 mg Metforminhydrochlorid.

45 Methylhydrogenfumarat. Für die therapeutische Dosierung nach der Einstiegsphase kann beispielsweise eine Dosierung von 190–210 mg Wirk-

Für die therapeutische Dosierung ist der Anwendungsmittel zu beachten, daß 2,0 g Dimethylfumarat und 1,0 g Monoethylfumarat zur Anwendung kommen.

Die erfundungsgemäßen Zubereitungen werden peroral in Form von Mikrotabletten oder in Kapseln befindlichen Mikrotabletten oder Mikropellets verabreicht, wobei sich die festen Einzeldosisarzneiformen im Magen innerhalb weniger Minuten lösen und das aktive Prinzip gleichmäßig verteilt aus der Arzneiform freisetzen. Zum systematischen Einstieg bzw. Ausstieg ist eine niedrigere Dosierung erforderlich, für die therapeutische Dosierung nach der Einstiegsphase eine höhere Dosierung.

55 höhere Dosierung.
Die Mikrotabletten der vorliegenden Erfindung werden gemäß der im Stand der Technik bekannten Verfahren hergestellt wie dem Granulieren, Sieben, Extrusion/Spheronisation usw. Sie können zusätzlich zum Wirkstoff übliche Hilfs- und Trägerstoffe wie Stärke, Lactose, PVP und dergleichen enthalten. Die Mikrotabletten bzw. -pellets haben vorzugsweise eine Größe von 300–2000 µm, stärker bevorzugt 500–1500 µm und noch stärker bevorzugt von 1000 µm.

Zur vereinfachten Verabreichung der Einzeldosis können die Mikrotablett bzw. -pellets in Kapseln gefüllt werden. Wahlweise können die Mikrotablett bzw. -pellets mit einem magensaftresistenten Überzug versehen sein. Dieser kann gemäß üblicher Verfahren auf die Tabletten aufgebracht werden z. B. mittels Aufleeren oder Aufsprühen in einem Wirbelschichtapparat oder als Filmcoat.

Beispiel

Herstellung von Mikropellets in Kapseln enthaltend 50,0 mg Methylhydrogenfumarat, entsprechend insgesamt
44,6 mg Fumarsäure.
5000 kg Methylhydrogenfumarat werden zerkleinert und mittels eines Siebes 400 unter entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen (Atemmaske, Handschuhe, Schutanzug etc.) homogenisiert. Daneben werden 2 l einer 20% (m/V) Polyvinylchlorid-Lösung in einem Dragierkes-

DE 198 14 358 A 1

sel vorgelegt und mit einem Teil der Kollidon K-30-Lösung besprüht bis diese leicht feucht werden. Das Wirkstoffgemisch wird danach portionsweise zugegeben bis zum Aufrocknen der Pellets. Diese Vorgehensweise der Befeuchtung/Aufrocknung wird bis zur endgültigen Zugabe des Wirkstoffgemisches weitergeführt. Die Pellets werden letztlich bis zum vollständigen Austrocknen bewegt. Die Pellets werden danach in Hartgelatinekapseln abgefüllt (126,5 mg Pellets/Kapsel).

Es wurde festgestellt, daß die erfindungsgemäßen Zubereitungen eine den bekannte Fumarsäurederivate als Salze enthaltenden Präparaten vergleichbare Wirkung gegen die verschiedensten klinischen Erscheinungsformen der Psoriasis, der psoriatischen Arthritis, der Neurodermitis sowie der Enteritis regionalis Crohn (Morbus Crohn) aufweisen, jedoch frei von den für die Verabreichung der freien Säure bekannten Nebenwirkungen sind.

Untersuchung der akuten Toxizität

Die akute Toxizität wurde vor der klinischen Prüfung an Ratten mit Methylhydrogenfumarat peroral untersucht. Die Resultate zeigten eine sehr geringe Toxizität der eingesetzten Fumarsäuren (s. Tabelle 2).

Tabelle 1

Akute Toxizitätsstudie (oral) an der Ratte

	Geschlecht	Methylhydrogenfumarat
LD ₅₀	männlich	2606.8
	weiblich	1777.8
"Lowest Lethal Dose" in mg/kg	männlich	2150
	weiblich	1470

Pharmazeutische Äquivalenz

Vergleich der pharmakokinetischen Daten von Fumaderm forte (Bsp. 4 aus EP-Patent 0 312 697 B1) und Monomethylfumarat bzw. Monoethylfumarat als Calciumsalz.

Tabelle 2

Äquivalenz

Verabreichte Substanz	Spezies	Dosis [mg/kg K.G]	Methylhydrogenfumaratspiegel (C _{max}) [µg/ml]
Fumaderm forte	Ratte	30	8.99
Methylhydrogenfumarat	Ratte	100	m: 69.9 f: 84.8
Methylhydrogenfumarat Calciumsalz	Ratte	100	m: 51.3 f: 107.0

DE 198 14 358 A 1

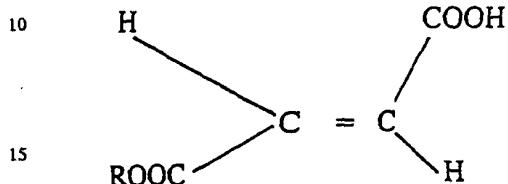
Fumaderm forte

Die Mischung enthält 120 mg Dimethylfumarat, 87 mg Monoethylfumarat Calciumsalz, 5 mg Monoethylfumarat Magnesiumsalz, 3 mg Monoethylfumarat Zinksalz.

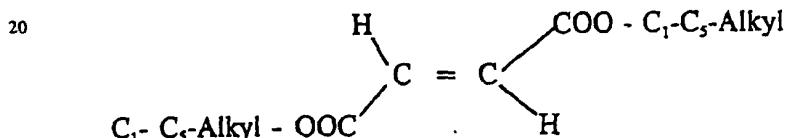
5

Patentansprüche

1. Verwendung einer oder mehrerer Alkylhydrogenfumarate der allgemeinen Formel



in der R ein C₁₋₅-Alkyl ist, gegebenenfalls im Gemisch mit Dialkylfumarat der Formel



25 und ggf. üblicher pharmazeutischer Hilfs- und Trägerstoffe zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung in Form von Mikrotabletten oder Mikropellets zur Behandlung der Psoriasis, der psoriatischen Arthritis, Neurodermitis und Enteritis regionalis Crohn.

- 2. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um das Methylhydrogenfumarat handelt.
- 3. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um das Methylhydrogenfumarat im Gemisch mit Dimethylfumarat handelt.
- 4. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung zur peroralen Verabreichung in Form von Mikrotabletten oder Mikropellets, dadurch gekennzeichnet, daß das Gesamtgewicht der Wirkstoffe 20 bis 300 mg beträgt.
- 5. Verwendung nach Anspruch 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung 10 bis 290 Gewichtsteile Methylhydrogenfumarat und 290 bis 10 Gewichtsteile Dimethylfumarat enthält.
- 6. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung zur peroralen Verabreichung, dadurch gekennzeichnet, daß die Mikrotabletten oder Mikropellets mit einem magensaftresistenten Überzug versehen sind.
- 7. Verwendung gemäß einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Mikrotabletten oder Mikropellets eine Größe von 300 bis 2000 µm haben.

45

50

55

60

65